

10/509279

PCT/EP 03/03372 #2

Rec'd PCT/PTO 28 SEP 2004

02.07.03	
REC'D 08 AUG 2003	
WIPO	PCT



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA

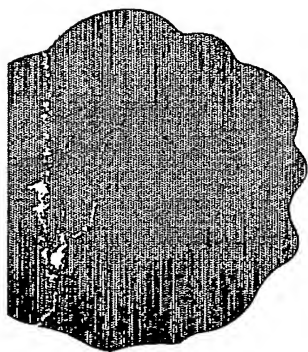


Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200200753, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 1 de Abril de 2002.

Madrid, 26 de marzo de 2003



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

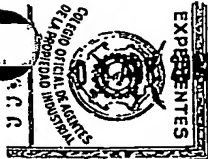
M. MADRUGA

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE IS
INTENTIONALLY
BLANK

PCIEP 02/07377 02.07.03 INSTANCIA DE SOLICITUD



TERIO
ENCIA
NOLOGÍA

Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

200200753

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

02 ABR -1 11:29

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD
N.º SOLICITUD
FECHA SOLICITUD/...../.....

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

218

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

ESPAÑOLA

ES

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151

LOCALIDAD 08022 Barcelona

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD española

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

ES

ES

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

- 1) FONQUERNA POU
2) PAGES SANTACANA
3) PUIG DURAN

SILVIA
LUIS MIGUEL
CARLOS

ESPAÑOLA
"
"

ES
ES
ES

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"DERIVADOS DE LA AZAINDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES ANTIHISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ 232(1) (colegiado nº 149)

Miguel Angel, nº 21, 28010 Madrid, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- ☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 54
☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 32
☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:
☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:
☒ RESUMEN
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD
☒ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Alberto de Elzaburu
por mi compañero

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es
www.oepm.es

ifg

C/. PANAMÁ, 1 · 28071 MADRID

MOD. 3101 - 1.-EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

01.04.2002

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151, NACIONALIDAD
08022 Barcelona, España

(72) INVENTOR (ES) SILVIA FONQUERNA POU, LUIS MIGUEL PAGES SANTACANA, CARLOS
PUIG DURAN, JOSE MANUEL PRIETO SOTO Y ARANZAZU CARDUS FIGUERAS

(51) Int. Cl.

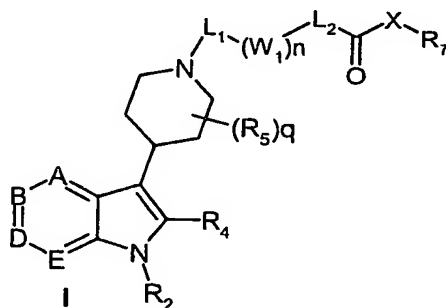
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

"DERIVADOS DE LA AZAINDOLILPIPERIDINA
COMO AGENTES ANTIHISTAMINICOS Y ANTIALER
GICOS"

(57) RESUMEN

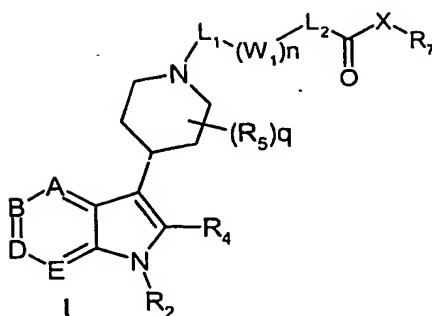
Derivados de la azaindolilpiperidina como agentes
antihistaminicos y antialergicos, que tienen la formula general



a procedimientos para su preparacion; a composiciones
farmaceuticas que los comprenden; y asu uso en terapia.

**DERIVADOS DE LA AZAINDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES
ANTIISTAMÍNICOS Y ANTIALÉRGICOS**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de azaindolilpiperidina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son antagonistas de los receptores H_1 de la histamina y por consiguiente útiles para el tratamiento del asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis, urticaria y otras enfermedades alérgicas.
- 10 Debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, las histaminas más comerciales producen efectos secundarios adversos, tales como somnolencia y sedación. Antihistaminas que tienen un núcleo de indolilpiperidina han sido descritas en los documentos EP 224919 y WO 0075130. Hasta ahora se ha encontrado que sustituyendo uno o más átomos de carbono del anillo de seis miembros del resto indolilo por el número correspondiente de átomos de nitrógeno aumenta notablemente la capacidad de los
- 15 compuestos para cruzar la barrera hematoencefálica, disminuyendo la producción de efectos secundarios.
- 20 Por consiguiente, la presente invención proporciona ciertos nuevos compuestos de azaindolilpiperidina que tienen mejores actividades antihistamínicas y antialérgicas y una menor producción de efectos secundarios sedantes y cardiovasculares. Azaindolilpiperidinas de diferente estructura general han sido descritas como agonistas de la serotonina en el documento EP 842934.
- 25 Otros objetos de la presente invención son proporcionar un método para preparar dichos compuestos; las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por el antagonismo de los receptores H_1 de la histamina, tales como las enfermedades alérgicas; y métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores H_1
- 30 de la histamina, tales como enfermedades alérgicas, que comprenden administrar los compuestos de la invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento.
- 35 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de azaindolilpiperidina representados por la fórmula general I



en la que:

5 cada uno de A, B, D y E representa independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₁-, siempre que al menos uno de A, B, D o E sea un átomo de nitrógeno;

10 R₁ representa hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano o acilamino, estando las cadenas hidrocarbonadas de estos grupos opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquiltio, acilamino, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxicarbonilo;

15 R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula L₃-(W₂)_p;

20 L₁, L₂ y L₃ representa cada uno independientemente un enlace sencillo o una cadena hidrocarbonada acíclica, lineal o ramificada, saturada o insaturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de -S-, -O- o -NR₃-, que sustituyen un número correspondiente de átomos de carbono no adyacentes, y en el que R₃ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo; estando la cadena hidrocarbonada opcionalmente sustituida con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, acilamino, fenilo, alcóxicarbonilo e hidroxicarbonilo;

25 R₄ y R₅ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo seleccionado de uno de los grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquino o fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquiltio, acilamino, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxilo;

carbonilo;

X representa -O- o -NR₆-;

- 5 R₆ y R₇ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula -(CH₂)_m-W₃ o un grupo seleccionado de alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de -(CH₂)_m-W₃, -O-(CH₂)_m-W₃, -S-(CH₂)_m-W₃, -NR₃-(CH₂)_m-W₃, hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo en los sustituyentes alcoxi, alquiltio, monoalquilamino y dialquilamino opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, otros sustituyentes seleccionados de los grupos -(CH₂)_m-W₃, hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino;
- 10
- 15 W₁, W₂ y W₃ representa cada uno independientemente un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está opcionalmente condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; estando los grupos cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alquilendioxo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo y alquilcarbamoilo; estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de estos sustituyentes opcionalmente sustituidos
- 20
- 25 con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, otros sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquiltio, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialcoxi, fenilo, alcoxicarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxycarbonilo;
- 30 m es un número entero de 0 a 4;
n y p son independientemente 0 ó 1;
q es un número entero de 1 a 9;

y sus N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables;

35

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea el éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico.

Como se utiliza en la presente memoria, una cadena hidrocarbonada es una secuencia de átomos de carbono no cíclicos lineal o ramificada unidos covalentemente por enlaces sencillos, dobles o triples, y sustituida por átomos de hidrógeno, por ejemplo, grupos, restos o cadenas alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados. Típicamente, las cadenas hidrocarbonadas, contienen de 1 a 10 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo es un grupo o resto lineal o ramificado. Típicamente es un grupo o resto de C_1-C_{10} , por ejemplo un grupo o resto de C_1-C_6 , preferiblemente un grupo o resto de C_1-C_4 . Entre los ejemplos se incluyen metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, terc-butilo, alilo, 2-propenilo y 3-butenilo. Cuando un grupo contiene dos o más restos alquilo, alquenilo o alquinilo, estos restos pueden ser iguales o diferentes. Cuando una cadena, grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquileo es un resto alquilo divalente que tiene generalmente de 1 a 6, por ejemplo 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo de C_1-C_4 incluyen grupos metileno, etileno, propileno y butileno. Cuando un grupo alquileo o alquilendioxi se encuentra presente como sustituyente sobre otro grupo, será considerado como un sustituyente sencillo, más que como un grupo formado por dos sustituyentes.

Como se utiliza en la presente memoria, las cadenas alquilo presentes en los grupos alcoxi, alquiltio, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialcoxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbamoilo y alquilendioxi son cadenas alquilo generalmente lineales o ramificadas que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto acilo tiene generalmente de 2 a 7 átomos de carbono. Así, es un grupo de fórmula $-COR$, en el que R es un grupo de cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, es un grupo de fórmula $-COR$ en el que R es un grupo alquilo de C_1-C_6 .

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto arilo es generalmente un grupo o resto arilo de C_6-C_{10} , tal como fenilo o naftilo. Se prefiere el fenilo. Cuando un grupo o resto arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto heteroarilo es generalmente un anillo aromático de 5 a 10 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Los ejemplos incluyen los grupos piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirazolidinilo, pirrolilo y pirazolilo. Se prefieren los grupos oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, pirazinilo y pirimidinilo. Cuando un grupo o resto heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

10

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo cicloalquilo tiene generalmente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando un grupo cicloalquilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

15

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo heterociclilo es generalmente un anillo carbocíclico de C₃-C₁₀ saturado o no saturado, no aromático, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los grupos heterociclilo saturados. Ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen grupos piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 3-aza-tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo y pirrolidinilo. Cuando un grupo heterociclilo lleva 2 o más sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes.

20

25 Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están sustituidos con átomos, grupos, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables.

30

Como se utiliza en la presente memoria, cuando uno de los sustituyentes es un átomo de halógeno, es preferiblemente un átomo de cloro, flúor o bromo.

35

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden utilizarse en forma enantiómera o diastereoisómeramente puras, o en forma de mezcla de

isómeros.

Como se utiliza en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de las piridinas presentes en la molécula, utilizando un agente oxidante conveniente.

5

Como se utiliza en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

15

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que sólo uno o dos de A, B, D o E es un átomo de nitrógeno. Cuando sólo uno es nitrógeno, está preferiblemente en la posición D o E. Cuando dos de ellos son nitrógeno, están preferiblemente en las posiciones A y D o B y E.

20

También son compuestos preferidos aquellos en los que R_1 se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi. Más preferiblemente, R_1 es hidrógeno, cloro, flúor o metoxi.

25

Otros compuestos preferidos son aquellos en los que cada uno de L_1 , L_2 y L_3 representa independientemente un enlace sencillo o un grupo alquilo, oxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo o alcoxialquilo. Cuando L_1 ó L_2 representa un grupo oxialquilo, aminoalquilo, o tioalquilo, la orientación del grupo es típicamente tal que el resto alquilo se encuentra unido al átomo de N. Son compuestos más preferidos aquellos en los que L_1 es un grupo alquilo, oxialquilo, aminoalquilo o tioalquilo, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, oxietilo, oxipropilo, aminoetilo o tioetilo; L_2 es un enlace sencillo o un grupo alquilo, por ejemplo metilo o etilo; y L_3 es un enlace sencillo o un grupo alquilo, oxialquilo o alcoxialquilo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, oxietilo, metoxietilo o etoxietilo.

35

W_1 es preferiblemente un grupo monocíclico aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de

halógeno, grupos alquilo y grupos alquilo o alcoxi. Son compuestos más preferidos aquellos en los que W_1 es un grupo fenilo, furanilo o tienilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo o alcoxi, tales como flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

5

Alternativamente, en otros compuestos preferidos de la invención n es 0.

W_2 es preferiblemente un grupo cicloalquilo, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, un grupo fenilo, o un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros, por ejemplo un grupo tetrahidropiraniilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, oxetanilo o dioxanilo. W_2 está sustituido opcionalmente con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo o alcoxi, tales como flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o metoxi.

15 Alternativamente, en otros compuestos preferidos de la invención p es 0 o R_2 es hidrógeno.

En los compuestos preferidos de la invención R_4 y R_5 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo o alcoxi, tales como flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o metoxi. Más preferiblemente R_4 y R_5 son ambos hidrógeno.

25 En los compuestos más preferidos de la invención X es -O- y R_7 es hidrógeno, alquilo o un grupo $-(CH_2)_n$ -fenilo, donde n es 0 ó 1, por ejemplo metilo, etilo, terc-butilo, fenilo o bencilo, excluyendo el éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico.

30 Alternativamente, cuando X es -N- R_6 , los compuestos más preferidos son aquellos en los que R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo o $-(CH_2)_n$ -fenilo, donde n es 0 ó 1, por ejemplo metilo, etilo, terc-butilo, fenilo o bencilo.

Los compuestos particulares de la invención incluyen:

- 35
1. ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
 2. ácido 3-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-

- ilmetil]benzoico
3. ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidine-1-il]etoxi}benzoico
4. ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 5
5. ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico
6. ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-iletoxi}benzoico
7. ácido 5-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
- 10
8. ácido 2-{2-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
9. ácido 3-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- 15
10. ácido 5-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
11. ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
12. ácido 3-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- 20
13. ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
14. ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 25
15. ácido 3-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
16. ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
17. ácido 2-(2-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- 30
18. ácido 3-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-

- 1-ilmetil}-benzoico
19. ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico
20. ácido 2-(2-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- 5
21. ácido 2-metoxi-5-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico
22. ácido 2-{2-[4-(1-butyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 10
23. ácido 3-[4-(1-butyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
24. ácido 5-[4-(1-butyl-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
25. ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 15
26. ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
27. ácido 5-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
28. ácido 2-{2-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 20
29. ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
30. ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
- 25
31. ácido 2-{2-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
32. ácido 4-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico
33. ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- 30
34. ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-

- butírico
35. ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-acético
- 5 36. ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
37. ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
38. éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 10 39. éster metílico del ácido 3-{4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-ilmetil}benzoico
40. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidine-1-il]etoxi}benzoico
41. éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico
- 15 42. éster etílico del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico
43. éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-iletoxi}benzoico
- 20 44. éster etílico del ácido 5-{4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
45. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
46. éster metílico del ácido 3-{4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil}-benzoico
- 25 47. éster etílico del ácido 5-{4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
48. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 30 49. éster metílico del ácido 3-{4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil}-benzoico

50. éster etílico del ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
51. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 5 52. éster metílico del ácido 3-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
53. éster etílico del ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
54. éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- 10 55. éster metílico del ácido 3-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico
56. éster etílico del ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico
- 15 57. éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
58. éster etílico del ácido 2-metoxi-5-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico
59. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- 20 60. éster metílico del ácido 3-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
61. éster etílico del ácido 5-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
- 25 62. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
63. éster metílico del ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
64. éster etílico del ácido 5-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
- 30 65. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-

- piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
66. éster metílico del ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
67. éster etílico del ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
68. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
69. éster etílico del ácido 4-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico
70. éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
71. éster etílico del ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-butírico
72. éster etílico del ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-acético
73. éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
74. éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
75. ácido 3-(metil-{2-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-amino)-benzoico
76. ácido 6-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-hexanoico
77. ácido 3-[4-(1-butil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-isonicotínico
78. ácido 5-{4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico
79. ácido (E)-4-{4-[7-(4-fluoro-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il}-but-2-enoico
80. ácido 5-(4-{7-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-piperidin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico

81. ácido 4-bromo-3-[4-(7-oxi-1-propil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
82. ácido {2-[4-(4-cloro-1-tiofen-2-ietil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-acético
- 5 83. ácido 2-(2-{4-[7-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-tiofene-3-carboxílico
84. ácido 2-(4-{2-[4-(2-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-1-il]-etil}-fenil)-2-metil-propiónico
85. ácido 5-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-
10 pentanoico (4-trifluorometil-fenil)-amida
86. éster bencílico del ácido 3-[4-(3-{4-hidroxi-4-[5-metilsulfanil-2-fenil-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-propil)-furan-2-il]-propiónico
87. ácido 1-[2-(2-{4-[1-(2-ciclopropilmetoxi-etil)-6,7-dimetoxi-1H-pirrol[3,2-
15 b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etilsulfanil)-etil]-piperidin-2-carboxílico
88. 2-{5-acetil-2-[(3-{4-[4-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il}-propil)-metil-amino]-fenoxi}-*N,N*-dimetil-acetamida
89. éster terc-butílico del ácido (3-{3-[4-(2-bromo-7-isopropoxi-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-2,2-dimetil-piperidin-1-il]-propanoil}-5-cloro-fenoxi)-acético
- 20 90. 5-(2-{4-[4-dimetilamino-1-(2-etilsulfanil-etil)-7-fluoro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-*N,N*-dimetil-nicotinamida
91. éster etílico del ácido [7-{1-[(*E*)-4-(5-{1-[(1,1-difenil-metil)-carbamoil]-1-metil-etil}-furan-2-il)-but-2-enil]-piperidin-4-il}-5-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il]-acético
- 25 92. éster etílico del ácido 4-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-piperidine-1-carboxílico
93. éster etílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
94. éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidine-1-carboxílico, y
- 30 95. éster terc-butílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

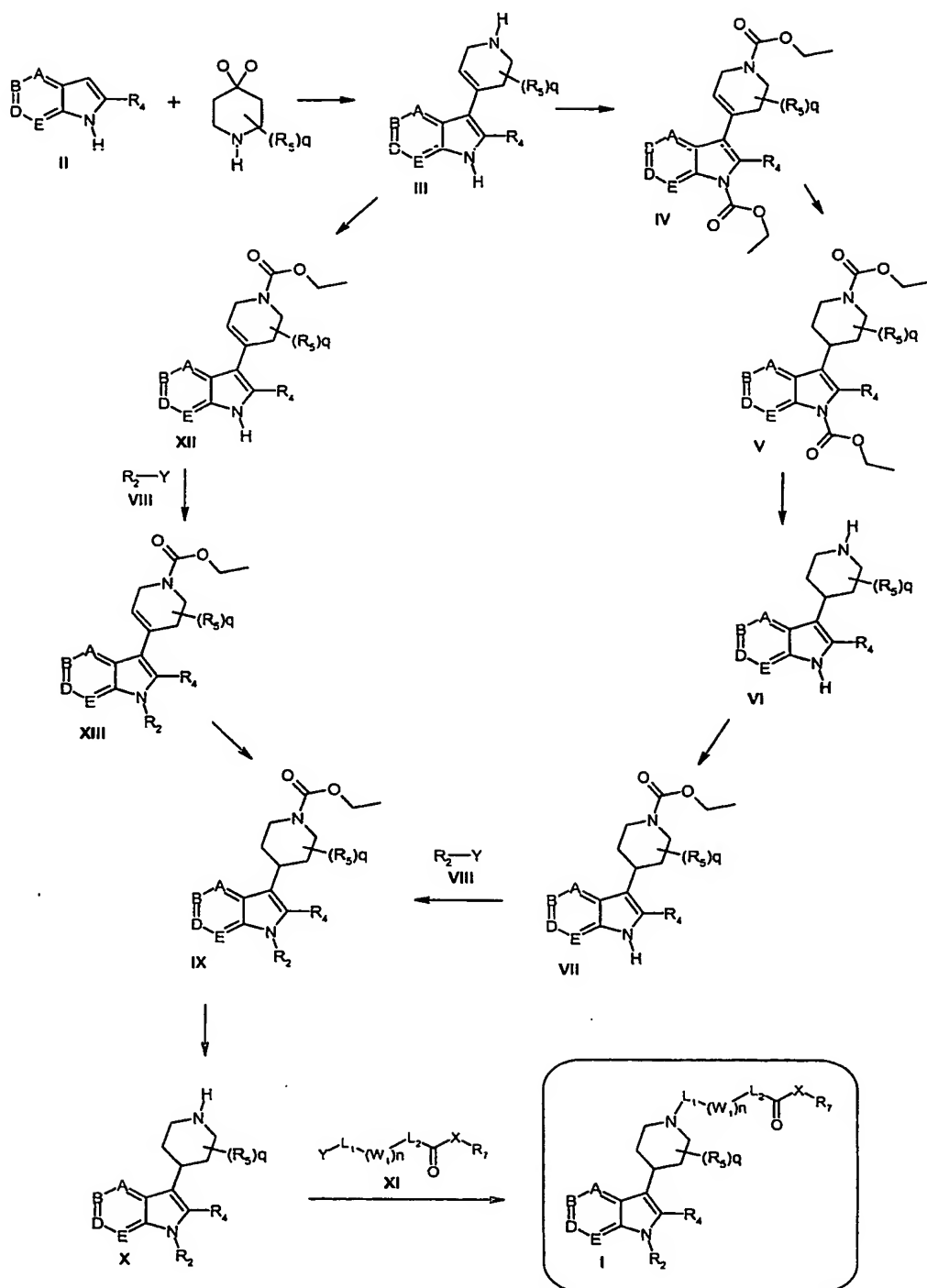
De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar los nuevos compuestos de azaindolilpiperidina representados por la fórmula I. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 partiendo de un compuesto intermedio de fórmula general IX en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente.

5

10

15

20

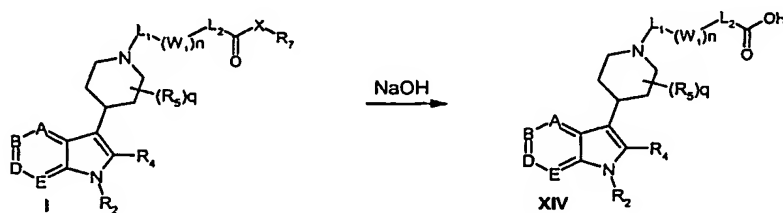


Esquema 1

El compuesto IX se desprotege hirviéndolo en presencia de un exceso de hidróxido de sodio o potasio en un disolvente alcohólico, tal como etanol, isopropanol o n-butanol, a una temperatura entre 80°C y 180°C. Esto conduce a un compuesto de fórmula general X, en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido antes. Los compuestos de fórmula X son nuevos, con la excepción de aquellos en los que A es un átomo de nitrógeno; D y E son ambos -CH-; R₂, R₄ y R₅ son todos hidrógeno; y B es un grupo -CR₁-, siendo R₁ un grupo acilamino. Los nuevos compuestos de fórmula X constituyen una realización adicional de la invención.

Una alquilación posterior del compuesto X con un compuesto intermedio reactivo de fórmula general XI en la que L₁, L₂, W₁, n, X y R₇ son como se han definido anteriormente e Y es un grupo eliminable, tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, da un compuesto de fórmula general I. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico, tal como tolueno, diclorometano, dioxano o metilisobutilcetona, a una temperatura entre 25°C y 140°C en presencia de una base, tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, trietilamina o diisopropiletilamina. Ocasionalmente, el disolvente utilizado es dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula general I, en los que X es un átomo de oxígeno se tratan con hidróxido de sodio o potasio en un disolvente, tal como metanol, etanol o tetrahydrofurano, a una temperatura entre 25°C y 60°C. Otro tratamiento con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico proporciona los derivados de azaindolilpiperidina correspondientes de fórmula general XIV en la que A, B, D, E, L₁, L₂, R₂, R₄, R₅, q, W₁ y n son como se han definido anteriormente (véase el Esquema 2)



Esquema 2

El compuesto intermedio de fórmula general IX puede prepararse siguiendo dos vías diferentes (véase Esquema 1).

De acuerdo con la primera vía, se trata un compuesto de la estructura general **III** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente, con dos equivalentes de cloroformiato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente dando un compuesto de fórmula general **IV** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente.

El compuesto **IV** se hidrogena utilizando óxido de paladio o platino como catalizador en un disolvente tal como etanol o metanol en condiciones neutras o ácidas a una presión entre 20.7 y 27,6 bares, para proporcionar un compuesto de fórmula general **V** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente.

La desprotección subsiguiente de los restos carbamato del compuesto de fórmula general **V** hirviéndolo en presencia de un exceso de hidróxido de sodio o potasio en un disolvente alcohólico, tal como etanol, isopropanol o n-butanol, a una temperatura entre 80°C y 180°C proporciona un compuesto de fórmula **VI** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente.

El resto piperidina del compuesto **VI** se vuelve a proteger utilizando las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para preparar el compuesto **IV**, dando un compuesto de fórmula general **VII** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente.

La alquilación del compuesto **VII** con un compuesto intermedio reactivo de fórmula general **VIII** en la que R₂ es como se ha definido antes e Y es un grupo eliminable, tal como un átomo de yodo, cloro o bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, proporciona un compuesto de fórmula general **IX**. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o éter dietílico, a una temperatura entre 0°C y 80°C en presencia de una base inorgánica, tal como hidruro de sodio o amiduro de sodio. Ocasionalmente, la base utilizada es carbonato de potasio, en presencia de cobre y de óxido de cobre.

De acuerdo con una ruta alternativa (véase Esquema 1), se trata un compuesto de fórmula general **III** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente, con un equivalente de cloroformiato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente dando un compuesto de fórmula general **XII** en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han

definido anteriormente.

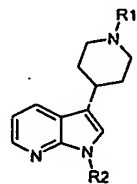
- El compuesto **XII** se alquila con el compuesto intermedio reactivo **VIII**, que es como se ha definido anteriormente, dando un compuesto de fórmula general **XIII** en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o éter dietílico, a una temperatura entre 0°C y 80°C, en presencia de una base inorgánica, tal como hidruro de sodio o amiduro de sodio.
- 10 El compuesto **XIII** se hidrogena utilizando óxido de paladio o platino como catalizador en un disolvente tal como metanol o etanol en condiciones neutras o ácidas a una presión entre 20,7 y 27,6 bares, que conduce al compuesto de fórmula general **IX**.

- Los productos finales de fórmula **I** se purifican por cromatografía o por recristalización.
- 15 Ocasionalmente, los productos se purifican por HPLC-MS preparativa, utilizando una columna C-18.

- Los compuestos de partida de fórmula general **II** están disponibles comercialmente o se preparan siguiendo los procedimientos descritos (*Heterocycles*, 1992, 34, 2379; *J. Heterocyclic Chem.* 1992, 29, 359); los derivados de la azaindolilpiperidina de fórmula general **III** pueden prepararse a partir de 4-piperidona como ha sido descrito en *J. Med. Chem.* 1992 35, 4813.
- 20

- La presente invención se ilustrará además con los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos serán sólo como ilustración y no con sentido de limitación.
- 25

Tabla 1. Lista de ejemplos de acuerdo con el Esquema 1



Ejemplo	R1	R2	Peso molecular
1			393.484
2			415.491
3			445.516
4			407.511
5			437.537
6			437.537

El signo (*) en la estructura muestra el punto de unión. No representa un átomo de carbono.

Ejemplo 1

- 5 **Preparación del ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico.**

A. Preparación de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina

Se añadieron 0,5 g (4,23 mmol) de 7-azaindol y 1,95 g (12,7 mmol) de hidrocloreto de 4-piperidina monohidratado a una disolución enfriada con hielo de 0,9 g (16,07 mmol) de hidróxido de potasio en 15 ml de metanol. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y a continuación se llevó a reflujo durante 18 horas. Una vez enfriado a temperatura ambiente, se aisló el sólido formado por filtración con succión. La solución filtrada se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de agua y diclorometano. Después de separación de la fase orgánica, se extrajo otra vez la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida proporcionando 0,65 g de un aceite rojo oscuro. Después de tratamiento con éter dietílico, se separaron por filtración 0,36 g (rendimiento 77%) de un sólido amarillento.

B. Preparación de éster etílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico

Se disolvieron 5,04 g (25,29 mmol) de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 45 ml de diclorometano y a la solución se añadieron 7,0 ml (50,59 mmol) de trietilamina. Después de enfriamiento a 0°C, se añadieron gota a gota 5,0 ml (50,59 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 6 horas y a continuación se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y secó con sulfato de magnesio. Después de separar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 8,48 g (rendimiento 98%) de un aceite que cristalizó a la temperatura ambiente.

C. Preparación del éster etílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico

Se añadieron 1,87 g de paladio, al 10% (base anhidra) sobre carbón activo (50% en agua) sobre una solución de 8,48 g (24,7 mmol) de éster etílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico en 250 ml de metanol y esta mezcla se hidrogenó a 2 bares durante 20 horas. Después de filtrar a través de Celite y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 7,27 g (rendimiento 85%) del producto esperado.

D. Preparación de 3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se añadieron 14,67 g (42,0 mmol) de éster etílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico a una solución de 40,32 g (720 mmol)

de hidróxido de potasio en 630 ml de isopropanol. La mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación y se añadió agua fría. Esta solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se alcalinizó con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico. Esta solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó bajo presión reducida proporcionando 4,66 g (rendimiento 48%) del producto esperado en forma de aceite.

10 E. Preparación de éster etílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvieron 4,66 g (20,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 34 ml de diclorometano y se añadieron a la solución 3,1 ml (22,0 mmol) de trietilamina. Después de enfriar hasta 0°C, se añadieron gota a gota 2,2 ml (22,0 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 6 horas y a continuación se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de separar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 5,33 g de un aceite que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice. Se aislaron 3,23 g (rendimiento 59%) de éster etílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico.

F. Preparación del éster etílico del ácido 4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-carboxílico

25 Se disolvió 1,0 g (3,66 mmol) de éster etílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de DMF y, a temperatura ambiente, se añadieron con precaución 0,19 g (4,76 mmol) de hidróxido de sodio al 60%. Esta mezcla se agitó durante media hora. Se añadieron gota a gota 0,45 ml (5,12 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano y la mezcla se agitó adicionalmente durante 24 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua fría. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron como resultado 0,86 g (rendimiento 71%) del producto.

30 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,18-1,38 (t, 3H), 1,58-1,72 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,80-3,10 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,62-3,80 (t, 2H), 4,10-4,38 (m, 4H), 4,39-4,42 (t, 2H), 6,90-7,15 (m, 2H), 7,85-7,95 (d, 1H), 8,25-8,35 (m, 1H).

G. Preparación de 1-(2-metoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

5 Se añadieron 0,86 g (2,59 mmol) de éster etílico del ácido 4-[1-(2-metoxietil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-carboxílico a una solución de 1,71 g (25,9 mmol) de hidróxido de potasio en 25 ml de isopropanol. La mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación y se añadió agua fría. Esta solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se alcalinizó con una disolución acuosa 8 N de hidróxido sódico. Esta solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 0,42 g (rendimiento 68%) del producto esperado en forma de aceite.

15 H. Preparación del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico

Se disolvieron 0,42 g (1,62 mmol) de 1-(2-metoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 0,45 g (1,94 mmol) de éster metílico del ácido 3-bromometilbenzoico en 9 ml de 4-metil-2-butanona y se añadieron 0,67 g (4,86 mmol) de carbonato de potasio y 20 0,02 g (0,16 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas y, después de enfriamiento, se añadió agua, se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se separó por destilación. El material en bruto pesaba 0,67 g y se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

25 I. Preparación de ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico

Se disolvieron 0,66 g (1,62 mmol) de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico en 8 ml de alcohol etílico y se añadieron 2,43 ml de hidróxido de sodio 2 N. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 20 horas, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El material en bruto pesaba 0,46 g y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice proporcionando 0,2 g (rendimiento 31%) del producto esperado.

Punto de fusión = 154,9-156,3°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,67-1,71 (m, 2H), 1,91-1,95 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,70-2,80 (t, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,35-3,37 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,70 (t, 2H), 4,33-4,37 (t, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H).

5

Ejemplo 2

Preparación de ácido 3-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico

- 10 A. Preparación del éster etílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte F, partiendo de 1,22 g (4,46 mmol) de éster etílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 6,3 ml (6,24 mmol) de una disolución 1 M recién preparada de 3-bromometilfurano en éter dietílico. La mezcla en bruto se agitó a 60°C durante 3 horas. Después del tratamiento usual, se aisló 1 g (rendimiento 63%) del producto esperado.

- 20 B. Preparación de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte G, partiendo de 1 g (2,83 mmol) de éster etílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,82 g (rendimiento 100%) del producto esperado.

25 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,50-1,68 (m, 2H), 1,82-2,10 (m, 2H), 2,65-2,99 (m, 3H), 3,05-3,25 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,96-7,15 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,95-8,00 (d, 1H), 8,20-8,40 (m, 1H).

- 30 C. Preparación del éster metílico del ácido 3-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-ilmetil]-benzoico

Se añadieron 0,3 ml de trietilamina sobre una solución de 0,4 g (1,42 mmol) de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 5 ml de diclorometano. Se añadió una solución de 0,39 g (1,71 mmol) de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico en 2 ml de diclorometano y se agitó la mezcla en bruto a temperatura ambiente durante

18 horas. La mezcla se diluyó con 25 ml de diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después de filtración y evaporación se obtuvieron 0,53 g del residuo en bruto. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice proporcionando 0,3 g (rendimiento 49%) del producto esperado.

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,70-1,99 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,90-7,12 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,70-7,81 (d, 1H), 7,80-8,15 (m, 3H), 8,22-8,28 (d, 1H).

D. Preparación del ácido 3-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte I, partiendo de 0,22 g (0,51 mmol) del éster metílico del ácido 3-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-ilmetil]-benzoico. Después del tratamiento usual, se obtuvieron 0,17 g (rendimiento 81%) del producto esperado.

Punto de fusión = 177,0-178,8°C

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,61-1,73 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 2,72-2,79 (t, 1H), 2,87-2,91 (d, 2H), 3,33-3,35 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,81-7,84 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H).

Ejemplo 3

Preparación del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]etoxi}benzoico

A. Preparación de éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte H, partiendo de 0,28 g (1 mmol) de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirroló[2,3-b]piridina y 0,26 g (1,2 mmol) de éster metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)-benzoico. Después de un tratamiento usual y purificación, se obtuvieron 0,16 g (rendimiento 35%) del producto esperado.

B. Preparación del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]etoxi}benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, parte I, partiendo de 0,16 g (0,35 mmol) del éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico. Después del tratamiento usual, se obtuvieron 0,12 g (rendimiento 77%) del producto esperado.

Punto de fusión = 105,2-106,8°C

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ= 1,97 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,97(m, 2H), 3,20-3,24 (d, 2H), 4,44 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,22-7,25 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, 1H), 8,26-8,27 (m, 1H).

Ejemplo 4

Preparación del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico

A. Preparación del éster etílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

Se disolvieron 4,37 g (21,93 mmol) de 3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en 40 ml de diclorometano y se añadieron 3,34 ml (24,12 mmol) de trietilamina a la solución. Después de enfriamiento a 0°C, se añadieron gota a gota 2,3 ml (24,12 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 6 horas y a continuación se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 5,5 g de un aceite que se purificaron por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice. Se aislaron 1,96 g (rendimiento 33%) del éster etílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.

B. Preparación del éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

Se disolvieron 1,30 g (4,76 mmol) de éster etílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico en 11 ml de DMF y, a temperatura ambiente, se añadieron con precaución 0,25 g (5,6 mmol) de hidruro de sodio al 60%. Esta mezcla se agitó durante media hora a la temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 0,75 ml (6,0 mmol) de 2-bromoetil-etil-éter y se continuó la agitación durante 24 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua

fría. Esta fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Los 1,46 g (rendimiento 74%) del material en bruto eran suficientemente puros para utilizar en la siguiente etapa de síntesis.

5

C. Preparación del éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron 0,19 g de paladio al 10% (en base seca) sobre carbono activado (50% en agua) a una disolución de 1,46 g (4,25 mmol) de éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico en 40 ml de metanol y esta mezcla se hidrogenó a 2 bares durante 6 horas. Después de filtrar a través de Celite y separar el disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 0,81 g (rendimiento 55%) de éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-carboxílico.

15

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.05-1.38 (m, 6H), 1.55-2.12 (m, 5H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 2H), 4.03-4.26 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 2H), 6.97-7.26 (m, 2H), 7.90-8.03 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H)

20

D. Preparación de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se añadieron 1,1 g (3,18 mmol) de éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-carboxílico a una solución de 2,1 g (31,8 mmol) de hidróxido de potasio en 30 ml de isopropanol. La mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. El disolvente se separó por destilación y se añadió agua fría. Esta solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se alcalinizó con disolución acuosa 8 N de hidróxido sódico. La solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó bajo presión reducida proporcionando 0,65 g (rendimiento 75%) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina obtenida en forma de un aceite.

25

30

E. Preparación del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico

35

Se disolvieron 0,98 g (3,58 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 0,92 g (4,29 mmol) de 2-(2-cloroetoxi)benzoato de metilo en 21 ml de 4-

metil-2-butanona y se añadieron 1,48 g (10,74 mmol) de carbonato de potasio y 0,07 g (0,4 mmol) de yoduro sódico. La mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas y después de enfriamiento se añadió agua, se separó la capa orgánica, y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se separó por destilación. El material en bruto pesaba 2,1 g y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice proporcionando 0,58 g (rendimiento 36%) del producto esperado.

F. Preparación del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}benzoico

Se disolvieron 0,58 g (1,28 mmol) de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico en 5 ml de alcohol etílico y se añadieron 1,93 ml de hidróxido de sodio 2 N. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 20 horas, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El material en bruto pesaba 0,65 g y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice proporcionando 0,3 g (rendimiento 54%) del producto esperado.

Punto de fusión = 173,2-175,0°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,05-1,09 (t, 3H), 2,07-2,22 (m, 4H), 3,02-3,12 (m, 3H), 3,40-3,46 (q, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,37-4,39 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,48-7,53 (t, 1H), 7,63-7,65 (d, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,19-8,21 (m, 2H).

Ejemplo 5

Preparación del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico

A. Preparación del éster etílico del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxibenzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 parte E, partiendo de 0,73 g (2,67 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 0,88 g (3,20 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromometil-2-metoxibenzoico. Después del tratamiento usual y purificación, se obtuvieron 0,38 g (rendimiento 31%) del producto esperado.

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0,99-1,14 (t, 3H), 1,21-1,28 (t, 3H), 1,60-2,15 (m, 4H), 2,58-2,79 (m, 1H), 2,80-2,99 (m, 2H), 3,22-3,45 (m, 4H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,20-4,38 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,78- 7,00 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H).

5

B. Ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, parte F, partiendo de 0,38 g (0,52 mmol) del éster etílico del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxibenzoico. Después del trata-
10 miento usual, se obtuvieron 0,22 g (rendimiento 62%) del producto esperado.

Punto de fusión = 207,9-209,2°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,02-1,07 (t, 3H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 4H), 3,68-3,72 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,34-4,36 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,13-7,15 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,50-7,52 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,99-8,03 (d, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H).
15

Ejemplo 6

Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-iletoxi}benzoico
20

A. Preparación del éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-iletoxi}benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, parte E, partiendo de 0,98 g (3,58 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrollo[2,3-b]piridina y 0,92 g (4,29 mmol) del éster metílico del ácido 2-(2-cloroetoxi)-benzoico. Después del tratamiento usual y purificación, se obtuvieron 0,58 g (rendimiento 36%)
25 del producto esperado.

30

B. Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}etoxi)-benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, parte F, partiendo de 0,58 g (1,28 mmol) de éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}etoxi)-benzoico. Después del tratamiento usual,
35

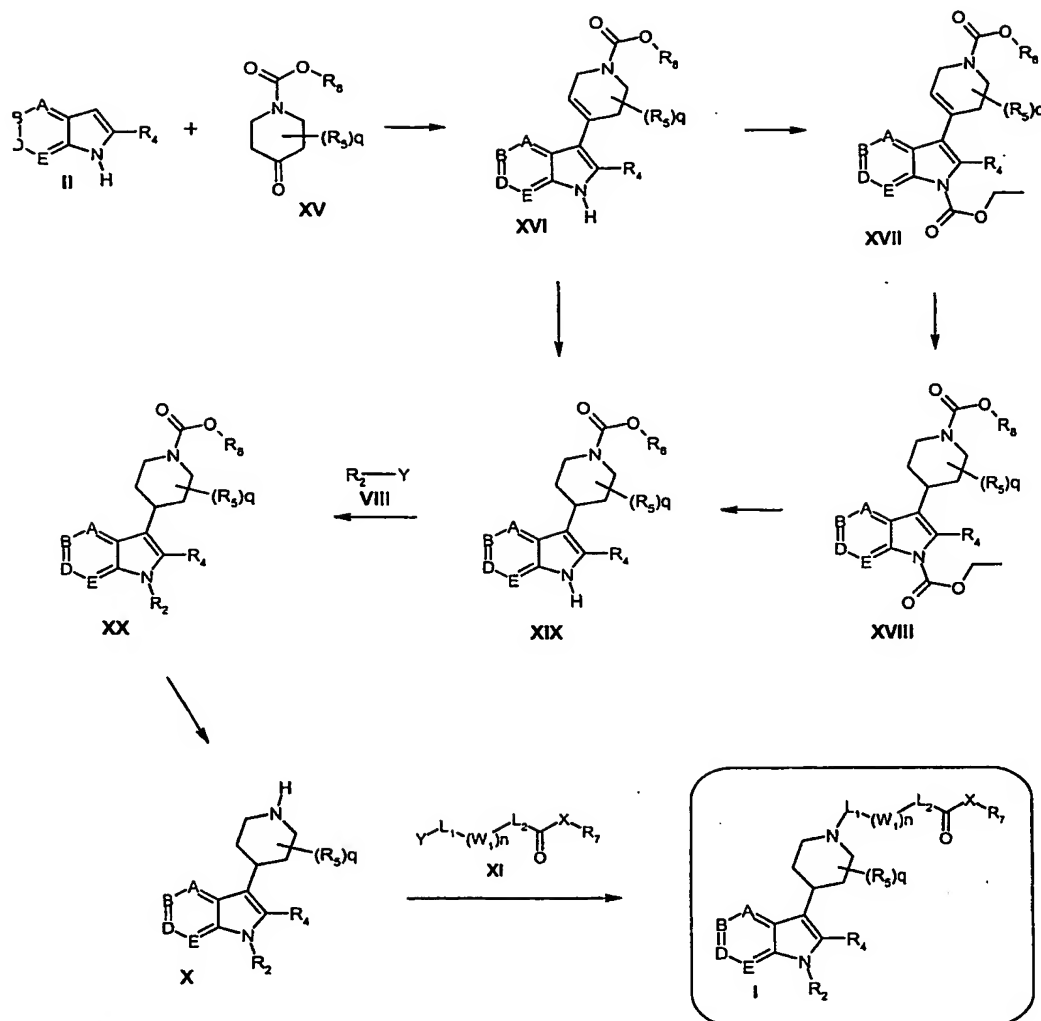
se obtuvieron 0,3 g (rendimiento 54%) del producto esperado.

Punto de fusión = 136,6-140,3°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,03-1,08 (t, 3H), 1,97-2,45 (m, 4H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 3H), 3,21-3,24 (d, 2H), 3,37-3,46 (q, 2H), 3,70-3,73 (t, 2H), 4,34-4,38 (t, 2H), 4,42-4,46 (m, 2H), 5,20-6,20 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,22-7,25 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 8,14-8,17 (d, 1H), 8,23-8,24 (d, 1H).

Alternativamente, los nuevos derivados de la azaindolilpiperidina de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con una estrategia diferente como se muestra en el

FIG. 1



Esquema 3

- Una condensación entre un compuesto de fórmula general II, en la que A, B, D, E y R₄ son como se han definido anteriormente, y un compuesto de la fórmula general XV, en la que R₅ y q son como se han definido anteriormente y R₈ es un grupo etilo o terc-butilo, da un compuesto de la fórmula general XVI. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, en un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura entre 60°C y 150°C.

El compuesto de fórmula general XVI, en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo terc-butilo, se trata con cloroformiato de etilo en presencia de una base, tal como trietilamina, a una temperatura entre 0°C y 80°C dando un compuesto de fórmula general XVII, en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo terc-butilo.

El compuesto XVII bien se hidrogena utilizando óxido de paladio o platino como catalizador en un disolvente, tal como metanol o etanol, en condiciones ácidas o neutras a una presión entre 2 y 3 bares, o se reduce con un hidruro, tal como borohidruro de sodio, dando un compuesto de fórmula general XVIII en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo terc-butilo.

El resto carbamato de etilo en el grupo indolilo se desprotege hirviendo el compuesto XVIII en presencia de un exceso de hidróxido de sodio o potasio en un disolvente alcohólico, tal como etanol o isopropanol, a una temperatura entre 80°C y 180°C dando un compuesto de fórmula general XIX en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo terc-butilo.

Alternativamente, el compuesto de fórmula general XVI en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo etilo bien se hidrogenan utilizando óxido de paladio o platino como catalizador en un disolvente, tal como metanol o etanol, en condiciones ácidas o neutras a una presión entre 2 y 3 bares o se reducen utilizando un hidruro, tal como borohidruro de sodio, dando un compuesto de fórmula general XIX en la que A, B, D, E, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo etilo.

El compuesto de fórmula general XIX en la que R₈ es un grupo etilo o terc-butilo se alquila con un compuesto intermedio reactivo de fórmula general VIII, que es como se ha definido anteriormente en el Esquema 1, para dar un compuesto de fórmula general XX en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido antes y R₈ es un grupo etilo o terc-butilo. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o éter dietílico, en presencia de una base inorgánica, tal como hidruro de sodio o amido de sodio, a una temperatura entre 0°C y 80°C.

El compuesto de fórmula general XX se desprotege dando un compuesto de fórmula X, que es como se ha definido anteriormente en el Esquema 1. Cuando el sustituyente R₈

del compuesto XX es un grupo terc-butilo éste se realiza por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente. Cuando el sustituyente R₈ del compuesto XX es un grupo etilo, se desprotege por tratamiento con hidróxido de sodio o potasio en un disolvente tal como etanol, isopropanol o n-butanol a una temperatura entre 80°C y 180°C.

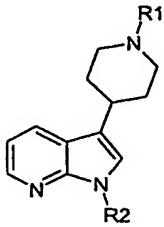
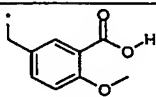
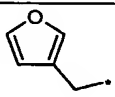
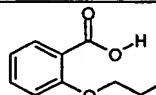
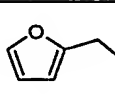
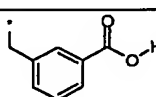
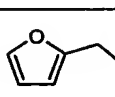
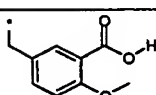
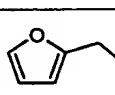
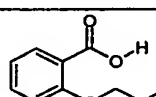
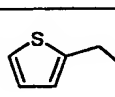
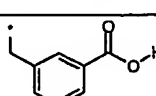
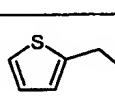
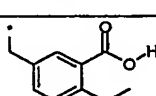
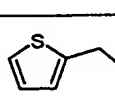
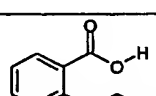
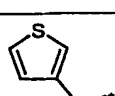
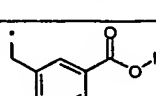
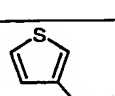
Como Esquema 1, la alquilación del compuesto X con un compuesto intermedio reactivo de fórmula general XI proporciona un compuesto de fórmula general I. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico, tal como tolueno, diclorometano, dioxano o metil-isobutilcetona a una temperatura entre 25°C y 140°C y en presencia de una base, tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, trietilamina o diisopropiletilamina.

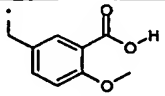
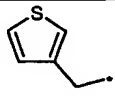
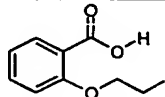
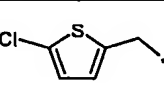
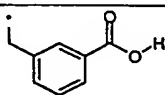
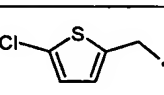
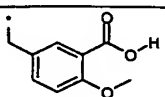
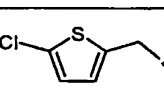
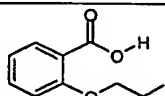

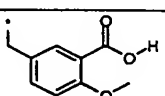

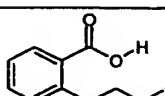

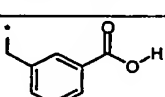

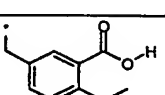

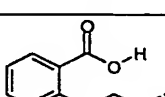
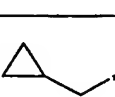
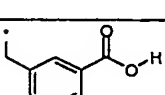
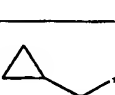
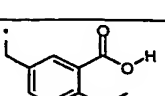
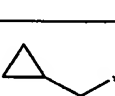
Los compuestos de fórmula general I, en los que R₇ es un átomo de oxígeno se tratan con hidróxido de sodio o potasio en un disolvente, tal como metanol, etanol o tetrahydrofurano, a una temperatura entre 25°C y 60°C. Un tratamiento adicional con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, proporciona el derivado de azaindolilpiperidina correspondiente de fórmula general XIV, en la que A, B, D, E, L₁, L₂, R₂, R₄, R₅, q, W₁, n y X son como se han definido antes (véase Esquema 2).

Los siguientes Ejemplos representan procedimientos de síntesis típicos de acuerdo con el Esquema 3. Estos Ejemplos se dan sólo como ilustración y de ningún modo se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

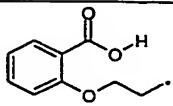

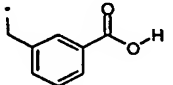

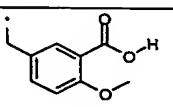

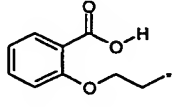
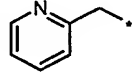
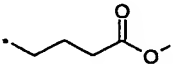
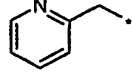
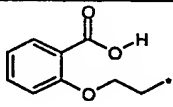
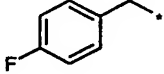
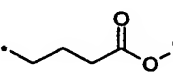
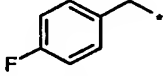
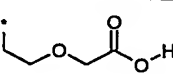
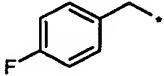


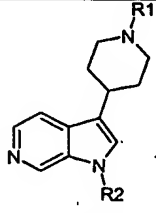
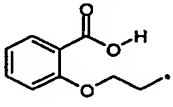
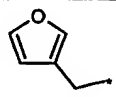
Tabla 2. Lista de ejemplos de acuerdo con el Esquema 3



<div>  </div>			
Example	R1	R2	Peso molecular
7			445.516
8			445,516
9			415,516
10			445,516
11			461.583
12			431.558
13			461.583
14			461.583
15			431.558

16			461.583
17			496.003
18			466.003
19			496.003
20			423.510
21			423.510
22			421.538
23			391.512
24			421.538
25			419.522
26			389.496
27			419.522

2007

28			407.511
29			377.485
30			407.511
31			456.543
32			378.473
33			473.545
34			395.475
35			411.474

			
Ejemplo	R1	R2	Peso molecular
36			445.516

37			437.537
----	---	---	---------

El signo (*) en las estructuras muestra el punto de unión. No simboliza ningún átomo de carbono.

Ejemplo 7

5 Preparación de ácido 5-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico

A. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

10

Se añadieron 5 g (40 mmol) de 7-azaindol y 20 g (100 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico a una solución enfriada con hielo de 6 g (100 mmol) de hidróxido de potasio en 120 ml de metanol. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y a continuación se sometió a reflujo durante 18 horas. Una vez enfriada hasta la temperatura ambiente, se aisló el sólido formado por filtración con succión. La solución filtrada se concentró a vacío y se añadió al residuo una mezcla de 22 ml de etanol y 50 ml de agua. Precipitó un sólido amarillento que correspondía a 6,32 g (rendimiento 53%) del producto esperado.

20 B. Preparación del éster etílico del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico

25 A una solución de 6,3 g (21,07 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y 3,2 ml (23,16 mmol) de trietila-
mina en 50 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron gota a gota 2,2 ml (23,16 mmol) de
cloroformiato de etilo. La mezcla en bruto se agitó a 0°C durante 1 hora y a continua-
ción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se
lavó con 50 ml de agua y se separó la fase orgánica. Después de secado sobre sulfato de
30 sodio, filtración y separación del disolvente a presión reducida, se aislaron 8,7 g (ren-
dimiento 100%) de ácido 3-(1-terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-
pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico.

C. Preparación del éster etílico del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico

A una solución de 4,67 g (12,6 mmol) del éster etílico del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico en 150 ml de metanol se añadieron 0,47 g de paladio al 10% (base anhidra) sobre carbono activado, y esta mezcla se sometió a hidrogenación a 2 bares durante 24 horas. Después de
5 filtrar a través de Celite y separar el disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 4 g (rendimiento 85%) del producto esperado.

10 D. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 3 g (53,6 mmol) de hidróxido de potasio en 120 ml de isopropanol se añadieron 4 g (10,72 mmol) de éster etílico del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico. La mezcla se llevó a reflujo durante 16 horas.
15 El disolvente se separó por destilación y se añadió agua fría. Esta solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y a continuación se alcalinizó con solución acuosa 8 N de hidróxido sódico. Esta solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 1,6 g (rendimiento 50%) del pro-
20 ducto esperado en forma de un sólido amarillento.

E. Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

25 Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1,14 g (3,76 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 ml de DMF anhidro y, a la temperatura ambiente, se añadió con precaución a una suspensión que contenía 0,24 g (6,05 mmol) de hidruro de sodio al 60%. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadieron gota a gota 8,2 ml (4,92 mmol) de una solución 0,6 N recién prepa-
30 rada de 3-bromometilfurano en éter dietílico y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y la mezcla en bruto se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápida sobre gel de sílice
35 proporcionando 1,4 g (rendimiento 97%) del producto esperado.

F. Preparación de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A una solución de 1,4 g (3,7 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de diclorometano se añadieron con precaución 2,85 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla en bruto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente bajo presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y separar el disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 0,62 g (60% de rendimiento) del producto esperado.

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,50-1,68 (m, 2H), 1,82-2,10 (m, 2H), 2,65-2,99 (m, 3H), 3,05-3,25 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,96-7,15 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,95-8,00 (d, 1H), 8,20-8,40 (m, 1H).

G. Preparación del éster etílico del ácido 5-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, parte E, partiendo de 0,62 g (2,2 mmol) de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrólo[2,3-b]piridina y 0,79 g (2,9 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromometil-2-metoxibenzoico. Después del tratamiento usual y purificación, se obtuvieron 0,95 g (rendimiento 91%) del éster esperado.

H. Preparación del ácido 5-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, parte F, partiendo de 0,95 g (2 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico. Después del tratamiento usual, se obtuvieron 0,7 g del ácido en bruto que se lavaron con agua caliente, etanol y éter etílico proporcionando 0,33 g (rendimiento 37%) del ácido puro.

Punto de fusión = 230,5-232,4°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,61-1,72 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,08-2,15 (t, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,88-2,92 (d, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,45 (dd, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,99-8,01 (d, 1H), 8,23-8,24 (m, 1H).

Ejemplos 8-10

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,094 g (0,33 mmol) de 1-furan-2-ilmetil-3-piperidin-4-il-

1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa complementada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se resumen en la tabla 3.

5 A. Preparación de 1-furan-2-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 2,12 ml de una solución 0,61 M recién preparada de 2-bromometilfuran en éter dietílico. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,28 g (rendimiento 97%) del producto esperado.

Tabla 3

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
8	445	100
9	415	100
10	445	100

15 Ejemplos 11-13

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,098 g (0,33 mmol) de 3-piperidin-4-il-1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se resumen en la tabla 4.

A. Preparación de 3-piperidin-4-il-1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

25 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 2,12 ml de una solución 0,61 M recién preparada de 2-bromometiltiofeno en éter dietílico. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,29 g (rendimiento 100%) del producto esperado.

30

Tabla 4

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
11	461	100
12	431	51
13	461	100

Ejemplos 14-16

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,098 g (0,33 mmol) de 3-piperidin-4-il-1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se resumen en la tabla 5.

10 A. Preparación de 3-piperidin-4-il-1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 2,12 ml de una solución 0,61 M recién preparada de 3-bromometiltiofeno en éter dietílico. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,39 g (rendimiento 100%) del producto esperado.

Tabla 5

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
14	461	100
15	431	100
16	461	100

20 Ejemplos 17-18

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,098 g (0,33 mmol) de 1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se resumen en la tabla 6.

A. Preparación de 1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,16 ml (1,29 mmol) de 2-cloro-5-clorometiltiofeno. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,37 g (rendimiento 100%) del producto esperado.

Tabla 6

Example	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Purity (%)
17	496	95
18	466	98

Ejemplo 19

10 Preparación del ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico

A. Preparación del éster etílico del ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico

15 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, parte E, partiendo de 1,9 g (5,7 mmol) de 1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 7,5 g (2,04 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromometil-2-metoxi-benzoico. Después del tratamiento usual y purificación por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice, se obtuvieron 2,8 g (rendimiento 93%) del producto esperado.

B. Preparación del ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico

25 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, parte F, partiendo de 2,8 g (5,35 mmol) de éster etílico del ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico. Después del tratamiento usual, se obtuvieron 2 g (rendimiento 75%) del ácido esperado.

30 Punto de fusión = 200,9-202,0°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ= 1,63-1,69 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,89-2,93 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,01-8,04 (d, 1H), 8,25-8,26 (d, 1H).

Ejemplos 20-21

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,082 g (0,32 mmol) de 1-(2-metoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se resumen en la tabla 7.

A. Preparación de 1-(2-metoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,2 g (0,66 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,081 ml (0,864 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,15 g (rendimiento 100%) del producto esperado.

Tabla 7

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
20	423	100
21	423	98

Ejemplos 22-24

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,059 g (0,23 mmol) de 1-butil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se recogen en la tabla 8.

A. Preparación de 1-butil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,178 g (1,23 mmol) de 1-bromobutano. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,177 g (rendimiento 69%) del producto esperado.

Tabla 8

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺ 1]	Pureza (%)
22	421	100
23	391	100
24	421	96

Ejemplos 25-27

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,080 g (0,32 mmol) de 1-ciclopropilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se recogen en la tabla 9.

10 A. Preparación de 1-ciclopropilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,175 g (1,23 mmol) de bromometilciclopropano. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,242 g (rendimiento 96%) del producto esperado.

Tabla 9

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺ 1]	Pureza (%)
25	419	100
26	389	100
27	419	100

20 **Ejemplos 28-30**

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,080 g (0,32 mmol) de 1-isopropil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se recogen en la tabla 10.

A. Preparación de 1-isopropil-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E

y F, partiendo de 0,3 g (1 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,159 g (1,23 mmol) de 2-bromopropano. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,242 g (rendimiento 100%) del producto esperado.

5

Tabla 10

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
28	407	98
29	377	66
30	407	99

Ejemplos 31-33

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,066 g (0,22 mmol) de 3-piperidin-4-il-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se recogen en la tabla 11.

15 A. Preparación de 3-piperidin-4-il-1-piridin-2-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,2 g (0,66 mmol) de éster terc-butilico del ácido 4-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,149 g (0,86 mmol) de 2-bromometilpiridina. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,21 g (rendimiento 72%) del producto esperado.

20

Tabla 11

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
31	456	73
32	378	100

25 Ejemplos 33-35

Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,066 g (0,22 mmol) de 1-(4-fluorobencil)-3-piperidin-4-il-1H-pirroló[2,3-b]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS. Los rendimientos y datos de ESI/MS correspondientes a estos compuestos se recogen en la tabla 12.

30

A. Preparación de 1-(4-fluorobencil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrollo[2,3-b]piridina

5 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,2 g (0,66 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,163 g (0,86 mmol) de 2-bromometilpiridina. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,21 g (rendimiento 68%) del producto esperado.

10 Tabla 12

Ejemplo	ESI/MS m/e [(M) ⁺]	Pureza (%)
33	473	80
34	395	100
35	411	82

Ejemplo 36

Preparación del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

15 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes G y H, partiendo de 0,062 g (0,22 mmol) de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrollo[2,3-c]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS, proporcionando 7,5 g del producto con una pureza del 94%.

20

A. Preparación de 1-furan-3-ilmetil-3-piperidin-4-il-1H-pirrollo[2,3-c]piridina

25 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,32 g (0,84 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 1,81 ml (1,09 mmol) de una disolución 0,6 M recién preparada de 3-bromometilfurano en éter dietílico. Después del tratamiento usual, se aislaron 0,13 g (rendimiento 55%) del producto esperado.

Ejemplo 37

30 **Preparación del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrollo[2,3-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes

G y H, partiendo de 0,062 g (0,22 mmol) de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-c]piridina. Las mezclas en bruto se purificaron por HPLC preparativa completada con MS, proporcionando 4,9 mg del producto con una pureza del 95%.

5 A. Preparación de 1-(2-etoxietil)-3-piperidin-4-il-1H-pirrol[2,3-c]piridina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, partes E y F, partiendo de 0,13 g (0,35 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,07 g (0,46 mmol) de 1-bromo-2-etoxietano.
10 Después del tratamiento usual, se aislaron 0,09 g (rendimiento 95%) del producto espedido.

También están incluidas dentro del alcance de la presente invención las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de la
15 azaindolilpiperidina de fórmula general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, asociadas con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente la composición se prepara en forma adecuada para administración oral o parenteral. Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto o compuestos activos, o sus sales, para formar la composición de esta invención son muy conocidos "per se" y los excipientes utilizados dependen entre otros del
20 método de administración deseado de las composiciones.

Las composiciones de esta invención están adaptadas preferiblemente para administración oral. En este caso, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, cápsulas
25 o gránulos efervescentes o de preparaciones líquidas, tales como elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas uno o más compuestos de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse por métodos muy conocidos en la técnica. Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el principio activo, junto, si se desea, con agentes
30 colorantes o aromatizantes.

Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 0,2 y 500 mg, preferiblemente de 0,5 a 100 mg, de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden incorporarse en pelets
35 revestidos de un polímero natural o sintético apropiado conocido en la técnica para producir características de liberación prolongada. También pueden incorporarse a polímeros en forma de comprimidos para producir las mismas características.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de solución o suspensión. La solución puede ser una solución acuosa de una sal de adición de ácido del derivado de azaindolilpiperidina asociado con, por ejemplo, sacarosa o sorbitol para formar un jarabe. La suspensión puede comprender una forma insoluble o microencapsulada de un compuesto activo de la invención asociado a agua u otro medio líquido farmacéuticamente aceptable junto con un agente de puesta en suspensión o aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles de los derivados de la azaindolilpiperidina, que pueden estar o no liofilizados y que pueden estar disueltos en agua o en un fluido inyectable parenteral apropiado.

Para terapia humana, las dosis del compuesto de fórmula general I depende del efecto y duración del tratamiento deseados; las dosis para adultos están comprendidas generalmente entre 0,2 mg y 500 mg al día y preferiblemente entre 0,5 mg y 100 mg al día. En general, el médico decidirá la posología teniendo en cuenta la edad y peso del paciente.

Acción farmacológica

Se realizaron los siguientes ensayos para demostrar las excelentes actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención.

(1) Ensayo in vitro de fijación a los receptores H_1 de la histamina, para medir la afinidad de los compuestos.

(2) Permeabilidad vascular en la piel inducida por la histamina en ratas, para evaluar la actividad antialérgica.

(3) Estudios de fijación ex vivo a los receptores H_1 en ratones, para valorar el grado de penetración en el sistema nervioso central.

(4) Medida de la tensión arterial y del ritmo cardíaco en ratas hipertensas sin restricción conscientes, para controlar los efectos cardiovasculares.

(1) Ensayo de fijación a los receptores H_1 de la histamina

El estudio de fijación a los receptores H_1 de la histamina se realizó en membranas del cerebelo de cobayas como había sido descrito anteriormente (Chang et al., *J. Neurochem*, 1979, 32, 1653-1663). En resumen, se incubaron suspensiones de membranas

- (160 µg/ml) a 30°C con [³H]-mepiramina 0,7 nM y diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo en un volumen final de 250 µl. Se determinaron las reacciones de fijación por filtración después de 30 min de incubación y se determinó la radiactividad fijada. La fijación no específica se midió en presencia de 10 µM de prometazina. La
- 5 afinidad de cada compuesto de ensayo al receptor se determinó utilizando al menos seis concentraciones diferentes por duplicado. Se obtuvieron valores CI₅₀ por regresión no lineal utilizando SAS en un ordenador DEC AXP.

Compuesto	Fijación al receptor H ₁ (CI ₅₀ , nM)
Cetirizina	226
Fexofenadina	214
Loratadina	360
1	240
2	560
3	225
4	403
5	695
6	190
7	205
8	405
9	150
11	505
14	510
17	265
18	315
19	500
22	235

23	275
25	520
26	520
36	530
37	155

Tabla 13. Ensayo de fijación a los receptores H_1 de la histamina

Nuestros resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen afinidades para los receptores H_1 muy similares a los compuestos de referencia cetirizina, fexofenadina y loratadina.

5

(2) Permeabilidad vascular de la piel inducida por la histamina en ratas

Ratas Wistar machos (180-210 g) se trataron por vía oral con el compuesto de ensayo o el vehículo. Después de una, cuatro, ocho o 24 horas se anestesiaron ligeramente las ratas con éter y se indujo una reacción cutánea por dos inyecciones intradérmicas en el lomo de 50 μ l de histamina (100 μ g/ml), seguido por una inyección intravenosa de 3 ml/kg de azul de Evan (5 mg/ml), ambas disueltas en disolución salina. Sesenta minutos después, las ratas se sacrificaron por luxación cervical y se diseccionó la piel del lomo. Se midió el diámetro (en milímetros) de la pápula en dos direcciones y se calculó el área. Los resultados se dan como el porcentaje de inhibición de una dosis administrada en comparación con el grupo tratado con el vehículo.

15

Los compuestos descritos en los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 19 produjeron una inhibición mayor del 50% de la permeabilidad vascular inducida por la histamina cuatro horas después de administración de una dosis de 3 mg/kg de los compuestos de la invención. En las mismas condiciones experimentales, la cetirizina y la fexofenadina produjeron una inhibición del 36% y el 21% respectivamente.

20

(3) Estudios de la fijación ex vivo a los receptores H_1 en ratones

El ensayo se realizó esencialmente como ha sido descrito por Leysen et al (Drug Development Research 1991, 22, 165-178) con las siguientes modificaciones. Ratones albinos suizos machos (21 ± 2 g) privados de alimento durante una noche se trataron por vía oral con diferentes dosis de los compuestos de ensayo (10 ml/kg, p.o.) y se sacrificaron 90 minutos más tarde. Se diseccionó todo el cerebro y se homogeneizó en 10 ml de tampón de fosfato Na^+/K^+ 0,05 M enfriado con hielo (pH 7,4). Se incubó una parte alícuota de 1 ml del homogeneizado, por triplicado, con 0,1 ml de [3H]-mepiramina (con-

30

centración final 2 nM, 27 Ci/mmol, Amersham) durante 40 minutos a 30°C. La concentración de la fijación de [³H]-mepiramina a las membranas se determinó por filtración inmediata de los homogeneizados a vacío por filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) seguido de tres lavados rápidos con 5 ml de tampón frío que contenía mepiramina fría
5 10 µM. La radiactividad fijada en los filtros se determinó por espectrometría de centelleo de líquidos. La fijación no específica se determinó tratando los animales con 30 mg/kg p.o. de maleato de D-clorfeniramina. Los ratones tratados con el vehículo (metilcelulosa al 0,5% y Tween al 0,1%) se utilizaron para determinar la fijación total.

- 10 Los resultados de este ensayo, expresados como porcentaje de fijación específica a una dosis dada del compuesto de ensayo, muestran que los compuestos de la presente invención producen poca o ninguna penetración a través de la barrera hematoencefálica.

(4) Medida de la tensión arterial y el ritmo cardíaco en ratas hipertensas sin restricción y conscientes

15 Se implantaron sensores de la tensión arterial justo por encima de la bifurcación iliaca en la aorta abdominal de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) machos adultos. Después de la recuperación de la anestesia, las ratas se alojaron individualmente en jaulas colocadas en receptores de radio-frecuencia. Se les administró amoxicilina (15
20 mg/kg i.m., después de la cirugía) para evitar infecciones. Se permitió que se recuperaran las ratas durante al menos dos semanas después de la implantación del transmisor. Se registraron la tensión arterial y el ritmo cardíaco y se analizaron por el sistema Dataquest V (Data Science, St. Paul, MN). Los animales se mantuvieron en un ciclo luz-
25 oscuridad 12:12 horas durante todo el período de recogida de datos. Después de 18 horas en ayunas con acceso libre al agua, los animales recibieron por vía oral los fármacos y a continuación se les proporcionó alimentos. Los datos hemodinámicos se tomaron cada 15 minutos, partiendo de 4 horas antes de la administración del fármaco y continuando hasta 24 horas después. Cada toma de datos duraba 10 segundos, y se calculó la media de los valores hemodinámicos de todos los ciclos durante este período. Todos los
30 animales recibieron todos los tratamientos. Entre las administraciones a la misma rata se hizo pasar un período de 7 días y se comprobó una recuperación completa a los valores básicos. Los efectos de los tratamientos sobre la tensión arterial y el ritmo cardíaco medios se determinaron con un análisis de varianza monovariable (ANOVA). Se consideró estadísticamente significativo un valor $P < 0,05$.

35 Los compuestos de la presente invención no tienen o tienen pocos efectos sobre la tensión arterial y el ritmo cardíaco a dosis de 3 a 30 mg/kg.

Los resultados antes descritos muestran que los compuestos de la presente invención tienen excelentes actividades antihistamínicas y antialérgicas, que son al menos comparables, y en muchos casos mejores, que las de las antihistaminas comerciales utilizadas como referencia.

5

Simultáneamente, los compuestos de la presente invención presentan efectos secundarios cardiovasculares y del sistema nervioso central reducidos. También pueden utilizarse ventajosamente para el tratamiento de alteraciones alérgicas, por ejemplo, asma bronquial, rinitis, conjuntivitis, dermatitis y urticaria.

10

La invención proporciona así un método para tratar una alteración alérgica que comprende la operación de administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

15

La invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración alérgica, así como composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I. A continuación se muestran algunos ejemplos de compuestos adecuados.

20

Ejemplo 38

Preparación de una composición farmacéutica: jarabe

Se prepararon 1000 frascos (volumen de 150 ml) que contenía cada uno una solución de 750 mg de ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-bis(4-metil-1-piperidin-1-yl)-2-metoxi-benzoato de sodio], como sigue:

25

Ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-bis(4-metil-1-piperidin-1-yl)-2-metoxi-benzoico

750 g

glicerina

15.000 g

aceite de ricino hidrogenado -óxido de etileno

1.500 g

30

metil-p-hidroxibenzoato de sodio

240 g

propil-p-hidroxibenzoato de sodio

60 g

sacarina sódica

300 g

aromatizante c.s.

hidroxido de sodio c.s.p pH = 4

35

agua desmineralizada c.s.p. 150 litros

Procedimiento:

A una solución de p-hidroxibenzoatos y sacarina en 30 litros de agua desmineralizada, se añadieron una solución acuosa de glicerina y aceite de ricino hidrogenado-óxido de etileno. Después de agitación, se añadió el ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico y se homogeneizó hasta alcanzar una disolución completa. Después de esto, se mezcló el agente aromatizante con la solución con agitación vigorosa y la mezcla se llevó hasta el volumen final con agua desmineralizada.

La solución resultante se introdujo en frascos de 150 ml utilizando una máquina de relleno apropiada.

Ejemplo 39

Preparación de una composición farmacéutica: cápsulas

Se prepararon 50.000 cápsulas, que contenían cada una 50 mg de ácido 2-metoxi-5-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-benzoico, a partir de la siguiente formulación:

Ácido 2-metoxi-5-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-benzoico	2.500 g
estearato de magnesio	225 g
lactosa secada por pulverización	18.350 g
carboximetilcelulosa sódica reticulada	900 g
laurilsulfato de sodio	450 g

Procedimiento:

Se mezclaron ácido 2-metoxi-5-[4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-benzoico, laurilsulfato de sodio, lactosa y carboximetilcelulosa de sodio reticulada y se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm. Se añadió estearato de magnesio y la mezcla se encapsuló en cápsulas de gelatina del tamaño apropiado.

Ejemplo 40

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

Se prepararon 100.000 comprimidos, que contenía cada uno 25 mg de ácido 2-[2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-benzoico a partir de la siguiente formulación

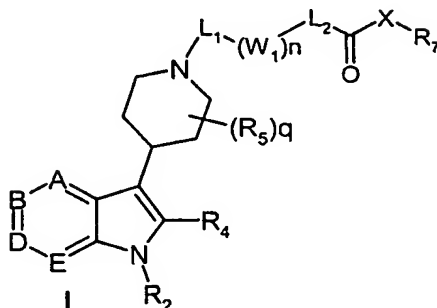
Ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pyrrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-		
benzoico		2.500 g
celulosa microcristalina		1.650 g
lactosa secada por pulverización		9.620 g
5	carboximetil-almidón	570 g
	estearil-fumarato de sodio	80 g
	dióxido de silicio coloidal	80 g

Procedimiento:

- 10 Todos los polvos se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm. A continuación se mezclaron en un mezclador adecuado durante 30 minutos y se comprimieron en forma de comprimidos de 145 mg utilizando discos de 6 mm y matrices biseladas planas. El tiempo de desintegración de los comprimidos fue aproximadamente 60 segundos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I



en la que:

cada uno de A, B, D y E representa independientemente un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_1-$, siempre que al menos uno de A, B, D o E sea un átomo de nitrógeno;

R_1 representa hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano o acilamino, estando las cadenas hidrocarbonadas de estos grupos opcionalmente sustituidas con uno o más, por ejemplo, sustituyentes adicionales seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquiltio, acilamino, fenilo, alcóxicarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxycarbonilo;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $L_3-(W_2)_p$;

L_1 , L_2 y L_3 representa cada uno independientemente un enlace sencillo o una cadena hidrocarbonada acíclica, lineal o ramificada, saturada o insaturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, que contiene opcionalmente 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de $-S-$, $-O-$ o $-NR_3-$, que sustituyen un número correspondiente de átomos de carbono no adyacentes, y en el que R_3 se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo; estando la cadena hidrocarbonada opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, acilamino, fenilo, alcóxicarbonilo e hidroxycarbonilo;

R_4 y R_5 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo seleccionado de uno de los grupos alquilo, alcóxi, alquenoilo, alquinoilo o fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquiltio, acilamino, fenilo, alcoxycarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxycarbonilo;

X representa -O- o -NR₆-;

R_6 y R_7 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula $-(CH_2)_m-W_3$ o un grupo seleccionado de alquilo, alquenoilo o alquinoilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, sustituyentes seleccionados de $-(CH_2)_m-W_3$, $-O-(CH_2)_m-W_3$, $-S-(CH_2)_m-W_3$, $-NR_3-(CH_2)_m-W_3$, hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino; estando las cadenas alquilo en los sustituyentes alcoxi, alquiltio, monoalquilamino y dialquilamino opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de los grupos $-(CH_2)_m-W_3$, hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino y dialquilamino;

W_1 , W_2 y W_3 representa cada uno independientemente un grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, que está opcionalmente condensado con otro grupo cíclico aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; estando los grupos cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, alquilendioxo, alcoxi, alquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, oxo, hidroxycarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, acilamino, carbamoilo y alquilcarbamoilo; estando las cadenas hidrocarbonadas y los restos cíclicos de estos sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de los grupos halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquiltio, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, hidroxialcoxi, fenilo, alcoxycarbonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino e hidroxycarbonilo;

m es un número entero de 0 a 4;

n y p son independientemente 0 ó 1;

q es un número entero de 1 a 9;

y sus N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables;



—

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea el éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que sólo uno o dos de A, B, D o E es un átomo de nitrógeno.

5 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que sólo uno de D o E es un átomo de nitrógeno.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que sólo dos de A, B, D o E es un átomo de nitrógeno, estando los átomos de nitrógeno en las posiciones A y D o B y E.

10 5.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R₁ se selecciona independientemente de un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R₁ es hidrógeno, cloro, flúor o metoxi.

15 7.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de L₁, L₂ y L₃ representa independientemente un enlace sencillo o un grupo alquilo, oxialquilo, aminoalquilo, tioalquilo o alcoxialquilo.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que L₁ es un grupo alquilo, oxialquilo, aminoalquilo o tioalquilo; L₂ es un enlace sencillo o un grupo alquilo; y L₃ es un enlace sencillo o un grupo alquilo, oxialquilo o alcoxialquilo.

20 9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que L₁ es metilo, etilo, n-propilo, oxietilo, oxipropilo, aminoetilo o tioetilo; L₂ es un enlace sencillo, metilo o etilo; y L₃ es un enlace sencillo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, oxietilo, metoxietilo o etoxietilo.

25 10.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W₁ es un grupo monocíclico aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi.

30 11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que W₁ es un grupo fenilo, furanilo o tienilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

12.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 0.

35 13.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W₂ es un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo, o un grupo heterociclico de 5 ó 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo o alcoxi.



14.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que W_2 es un grupo cíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, tetrahidropiraniilo, furaniilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, oxetanilo o dioxaniilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, metilo, etilo o metoxi.

15.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que p es 0 o R_2 es hidrógeno.

16.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_4 y R_5 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo o alcoxi.

17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R_4 y R_5 son ambos hidrógeno.

18.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es $-O-$ y R_7 es hidrógeno, alquilo o un grupo $-(CH_2)_n$ -fenilo, donde n es 0 ó 1.

19.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R_7 es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, fenilo o bencilo.

20.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que X es $-N-R_6$, y R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, alquilo o un grupo $-(CH_2)_n$ -fenilo, donde n es 0 ó 1.

21.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, fenilo o bencilo.

22.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de

ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico

ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico

ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il]etoxi}benzoico

ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico

ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico

ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-iletoksi}benzoico

ácido 5-{4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil}-2-

metoxi-benzoico

ácido 2-{2-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-

- benzoico
ácido 3-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-
benzoico
ácido 5-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-
5 metoxi-benzoico
ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-
benzoico
ácido 3-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-
benzoico
10 ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-
ilmetil]-benzoico
ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-
benzoico
ácido 3-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-
15 benzoico
ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-
ilmetil]-benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-
il}-etoxi)-benzoico
20 ácido 3-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-
ilmetil}-benzoico
ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-
ilmetil}-2-metoxi-benzoico
ácido 2-(2-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-
25 benzoico
ácido 2-metoxi-5-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-
ilmetil}-benzoico
ácido 2-{2-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
ácido 3-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
30 ácido 5-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-

benzoico

ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-

benzoico

ácido 5-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-

5 metoxi-benzoico

ácido 2-{2-[4-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico

ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico

10 ácido 2-{2-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

ácido 4-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico

ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

15 ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-butírico

ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-acético

ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

20 ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico

25 éster metílico del ácido 3-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-ilmetil]benzoico

éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)piperidine-1-il]etoxi}benzoico

éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-ilmetil}benzoico

30 éster etílico del ácido 5-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilmetil]-2-metoxibenzoico

- éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piperidin-1-iletóxi}benzoico
- éster etílico del ácido 5-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
- 5 éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- éster metílico del ácido 3-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- éster etílico del ácido 5-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
- 10 éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- éster metílico del ácido 3-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- 15 éster etílico del ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
- éster metílico del ácido 3-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- 20 éster etílico del ácido 2-metoxi-5-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- 25 éster metílico del ácido 3-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-benzoico
- éster etílico del ácido 5-{4-[1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-metoxi-benzoico
- éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- 30 éster etílico del ácido 2-metoxi-5-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-

- piperidin-1-ilmetil}-benzoico
éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-
etoxi}-benzoico
éster metílico del ácido 3-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-
5 benzoico
éster etílico del ácido 5-[4-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2-
metoxi-benzoico
éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-
piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
10 éster metílico del ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-
piperidin-1-ilmetil]-benzoico
éster etílico del ácido 5-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-
1-ilmetil]-2-metoxi-benzoico
éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-
15 il]-etoxi}-benzoico
éster metílico del ácido 3-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-
ilmetil]-benzoico
éster etílico del ácido 5-[4-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-
ilmetil]-2-metoxi-benzoico
20 éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-
piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico
éster etílico del ácido 4-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-
1-il]-butírico
éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-
25 piperidin-1-il]-etoxi)-benzoico
éster etílico del ácido 4-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-
1-il]-butírico
éster etílico del ácido (2-{4-[1-(4-fluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-
1-il}-etoxi)-acético
30 éster metílico del ácido 2-{2-[4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-
piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

- éster metílico del ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico
- ácido 3-(metil-{2-[4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-amino)-benzoico
- 5 ácido 6-[4-(1-tiofen-3-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-hexanoico
- ácido 3-[4-(1-butyl-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-isonicotínico
- ácido 5-{4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-il-etil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-2-fluorobenzoico
- ácido (E)-4-{4-[7-(4-fluoro-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il}-but-10 2-enoico
- ácido 5-(4-{7-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-piperidin-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico
- ácido 4-bromo-3-[4-(7-oxi-1-propil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico
- 15 ácido {2-[4-(4-cloro-1-tiofen-2-iletíl-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-acético
- ácido 2-(2-{4-[7-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-tiofene-3-carboxílico
- ácido 2-(4-{2-[4-(2-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-piperidin-1-il]-etil}-fenil)-20 2-metil-propiónico
- ácido 5-[4-(1-furan-2-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-pentanoico
- (4-trifluorometil-fenil)-amida
- éster bencilico del ácido 3-[4-(3-{4-hidroxi-4-[5-metilsulfanil-2-fenil-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-propil)-furan-2-il]-25 propiónico
- ácido 1-[2-(2-{4-[1-(2-ciclopropilmetoxi-etil)-6,7-dimetoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etilsulfanil)-etil]-piperidin-2-carboxílico
- 2-{5-acetil-2-[(3-{4-[4-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-piperidin-1-il}-propil)-metil-amino]-fenoxi}-N,N-dimetil-acetamida
- 30 éster terc-butílico del ácido (3-{3-[4-(2-bromo-7-isopropoxi-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-2,2-dimetil-piperidin-1-il]-propanoil}-5-cloro-fenoxi)-acético

5-(2-{4-[4-dimetilamino-1-(2-etilsulfanil-etil)-7-fluoro-1H-pirroló[3,2-c]piridin-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-*N,N*-dimetil-nicotinamida

éster etílico del ácido [7-{1-[(*E*)-4-(5-{1-[(1,1-difenil-metil)-carbamoil]-1-metil-etil}-furan-2-il)-but-2-enil]-piperidin-4-il}-5-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5H-pirroló[3,2-

5 d]pirimidin-2-il]-acético

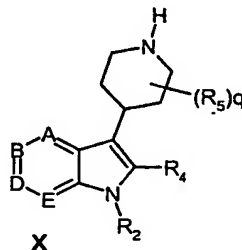
éster etílico del ácido 4-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-piperidine-1-carboxílico

éster etílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

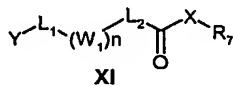
10 éster etílico del ácido 4-[1-(2-etoxietil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il]-piperidine-1-carboxílico, y

éster terc-butílico del ácido 4-(1-furan-3-ilmetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

23.- Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende alquilar
15 un compuesto de fórmula X



en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con un compuesto intermedio reactivo de fórmula general
20 XI

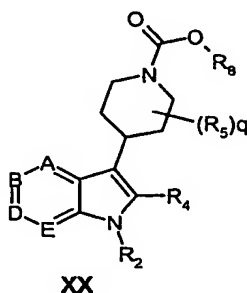


en la que L₁, L₂, W₁, n, X y R₇ son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores e Y es un grupo eliminable, tal como un átomo de cloro o bromo o un grupo metano-sulfonato, p-toluenosulfonato o benceno-sulfonato.

25 24.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, para ob-

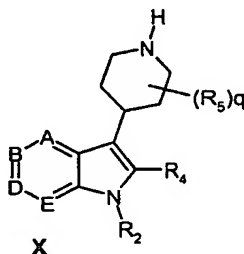
tener además los compuestos de fórmula I en la que X es oxígeno, R₇ es hidrógeno y A, B, D, E, L₁, L₂, R₂, R₄, R₅, q, W₁ y n son como se han definido en la reivindicación 23, comprendiendo dicho procedimiento la hidrólisis del compuesto correspondiente de fórmula I en la que R₇ es como se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 25.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto de fórmula X se obtiene por desprotección de un compuesto de fórmula XX



- 10 en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y R₈ representa un grupo etilo o terc-butilo.

- 26.- Un compuesto de fórmula X



- 15 en la que A, B, D, E, R₂, R₄, R₅ y q son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
con la condición de que,
cuando A es un átomo de nitrógeno; B es un grupo -CR₁-; D y E son ambos -CH-; y R₂, R₄ y R₅ son todos hidrógeno,
no pudiendo R₁ ser un grupo acilamino.

- 20 27.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, para utilizar en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores H₁ de la histamina.

28.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 29.- El uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de ser mejorado por antagonismo de los receptores H_1 de la histamina.

10 30.- El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el estado patológico o enfermedad es asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis, urticaria o cualquier otra enfermedad alérgica.

31.- Un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de ser mejorado por antagonismo de los receptores H_1 de la histamina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

15 32.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estado patológico o enfermedad es asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatitis, urticaria o cualquier otra enfermedad alérgica.

THIS PAGE IS
INTENTIONALLY
BLANK

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.